

CTDSP1 inhibitor rabeprazole regulates DNA-PKcs dependent topoisomerase I degradation and irinotecan drug resistance in colorectal cancer

松岡, 弘也

<https://hdl.handle.net/2324/4475026>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) 2020 Matsuoka et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

氏 名： 松岡 弘也

論 文 名： CTDSP1 inhibitor rabeprazole regulates DNA-PKcs dependent topoisomerase I degradation and irinotecan drug resistance in colorectal cancer

(CTDSP1 阻害剤である Rabeprazole の DNA-PKcs によるトポイソメラーゼ I 分解、イリノテカン耐性への影響)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

イリノテカンは Topoisomerase I (topo I) を特異的に標的とする抗癌剤であり、様々な固形癌の治療に用いられる。イリノテカン耐性のメカニズムの一つとして、イリノテカンに応答した Topo I の分解がある。DNA-PKcs キナーゼカスケードが規制緩和されることで Topo I 分解が促進されることが、イリノテカンの薬剤耐性メカニズムの中核であることが示されている。さらに、CTDSP1 が DNA-PKcs の上流調節因子である可能性があり、その CTDSP1 は PPI であるラベプラゾールにより活性が阻害されると言われている。

そこで、CTDSP1 活性に対するラベプラゾールの効果と、大腸癌のイリノテカン治療に対するラベプラゾールの影響を評価することを今回の目的とした。

CTDSP1 の発現を silencing、overexpression を行うことで、CTDSP1 が Topo I 分解を抑制しイリノテカン感受性に寄与することを実証した。また、ラベプラゾール投与下での、細胞の Topo I 分解の変化やイリノテカン感受性を評価することに加え、九州大学病院でイリノテカンによる治療を受けた大腸癌患者の後ろ向き解析を行った。臨床データと実験データに基づき、イリノテカン感受性を促進する CTDSP1 の働きを、ラベプラゾールが抑制することで、イリノテカン耐性へともたらすことを実証した。

この結果は、イリノテカンの治療効果を高めるためには、ラベプラゾールは治療を受ける患者にとって適した PPI ではない可能性があることを示した。